

## A partir de 09h15 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

### 09h45 - 10h00 QUELQUES MOTS D'INTRODUCTION

Pour le GEM Andoni URTIZBEREA

Pour le CRI Jean SIBILIA

Pour la SNFMI Olivier BENVENISTE

### 10h00 - 11h30 DISCUSSION DE 3 OBSERVATIONS (THEME 1 : pédiatrie)

- **Myosite et petite taille. Brigitte BADER-MEUNIER (Paris)**  
**[brigitte.bader-meunier@nck.aphp.fr](mailto:brigitte.bader-meunier@nck.aphp.fr)**

L'observation présentée est celle d'une patiente ayant

- 1) un retard de développement modéré avec des calcifications des noyaux gris centraux au scanner cérébral
- 2) un retard de croissance statural sévère secondaire à une dysplasie osseuse spondylo-métaphysaire
- 3) une atteinte polyviscérale apparue à partir de l'âge de 8 ans, comportant un syndrome de Raynaud sévère, une hypertension artérielle sévère, une atteinte pulmonaire, un syndrome de Sjogren et une atteinte musculaire. Celle-ci s'est manifestée à l'âge de 12 ans par des myalgies et un déficit musculaire, avec CPK entre 3000 et 5000 Unités/L.

La biopsie musculaire montre une nécrose/régénération, un infiltrat inflammatoire et une augmentation d'expression des molécules HLA I. L'étude des protéines membranaires est normale. L'association de la dysplasie osseuse, de calcifications cérébrales et d'une atteinte auto-immune fait évoquer le diagnostic de spondylenchondrodysplasie confirmée par la mise en évidence d'une mutation dans le gène ACP5 codant pour la protéine TRAP (Crow, Nat Genet 2011 ; Superti-Furga, Nat Genet 2011).

Une élévation du taux d'interféron alpha sérique est constamment observée dans cette pathologie qui s'intègre dans le cadre nouveau des « interféronopathies » (syndrome d'Aicardi-Gouttières, déficit en C1q, déficit en DNASE1L3) associées notamment au développement de lupus monogénique.

- **Myopathie inflammatoire ou constitutionnelle ? Isabelle KONE PAUT (Bicêtre)**  
**isabelle.kone-paut@bct.aphp.fr**

Une jeune fille présente à 13 ans un déficit moteur d'installation rapide en quelques mois (difficultés à monter les escaliers, le sport devient impossible, puis signe du tabouret, myalgies). Les CPK sont à 5 000 U/L. Une biopsie musculaire est faite, il n'y a alors aucun signe clinique ni pathologique pour une dermatomyosite. Le diagnostic retenu est plutôt celui d'une « polymyosite ».

Une corticothérapie à 60 mg/j associée à du méthotrexate est alors débutée et encore, après deux ans, maintenue. La patiente présente une amélioration clinique nette notée sur les échelles fonctionnelles des dermatomyosites comme la CMAS ou le MMT qui passent respectivement de 32 à 50 et de 53 à 75. Sur le plan fonctionnel la patiente est capable de marcher vite sans pouvoir encore courir, elle n'a plus de difficulté à se relever d'une chaise, elle a pu reprendre sa scolarité tout à fait normalement, sans reprendre le sport pour autant.

En revanche, les CPK restent stables aux alentours de 4 500 U/l.

La biopsie musculaire est relue à l'Institut de Myologie. Elle montre toutes les caractéristiques d'une myopathie nécrosante vraisemblablement autoimmune, de part la présence de nombreuses images de fibres en nécrose et de fibres en régénération, un marquage HLA de classe 1 uniquement sur les fibres en nécrose ou en régénération et quelques petits dépôts de complément (C5-b9) aux pourtours de quelques fibres mais sans dépôts dans les capillaires.

Un dosage des anticorps anti-HMGCoA réductase est effectué à Rouen chez le Pr Olivier BOYER. La sérologie est positive.

Les options thérapeutiques sont ensuite discutées, les immunoglobulines polyvalentes font consensus, le rituximab est discuté.

- **Aspect particulier des anti-HMGCoAR en immunofluorescence. Jean Luc CHARUEL (Paris) : [jean-luc.charuel@psl.aphp.fr](mailto:jean-luc.charuel@psl.aphp.fr)**

L'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 est employée depuis longtemps pour rechercher la présence d'anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes. Depuis une quinzaine d'années, l'attention s'est portée aussi sur les marquages cytoplasmiques, qui peuvent apporter une aide au dépistage d'anticorps tels que les anti-synthétases ou les anti-SRP.

Les anticorps anti-HMGCR dans les myopathies nécrosantes, de découverte récente, n'étaient pas jusqu'à présent associés à un aspect de fluorescence déterminé. Nous présentons des résultats qui semblent montrer qu'un aspect « membrane nucléaire / cytoplasme réticulé » peut être associé à la présence de ces anticorps et susciter leur recherche spécifique dans le contexte de myopathies nécrosantes où un mécanisme auto-immun est suspecté.

- **Dosage des anti-HMGCoAR. Laurent DROUOT (Rouen)  
[laurent.drouot@univ-rouen.fr](mailto:laurent.drouot@univ-rouen.fr)**

Les auto-anticorps dirigés contre la 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-Coa réductase (HMGCR), ont récemment été identifiés par Mammen et coll en 2011 dans le sérum de patients atteints de myopathie auto-immune associée à la prise de statines. Aucun test qualitatif et/ou quantitatif n'est disponible à notre connaissance en Europe. Notre laboratoire finalise le développement d'un test basé sur la technologie Luminex<sup>TM</sup>, permettant la détection et le dosage de ces auto-anticorps.

Contacts : Pr. Olivier Boyer, Dr Fabienne Jouen, Laurent Drouot, Inserm U905, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Médecine Pharmacie, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen. Tél : 02 32 88 80 71 ; mél : [olivier.boyer@chu-rouen.fr](mailto:olivier.boyer@chu-rouen.fr), [fabienne.jouen@chu-rouen.fr](mailto:fabienne.jouen@chu-rouen.fr), [laurent.drouot@univ-rouen.fr](mailto:laurent.drouot@univ-rouen.fr)

- **Et le Rituximab ? Linda ROSSI (Bicêtre) : [linda.rossi@bct.aphp.fr](mailto:linda.rossi@bct.aphp.fr)**

Il s'agit d'un jeune homme d'origine africaine, âgé de 16 ans pour lequel un diagnostic de syndrome anti-synthetase a été porté en juin 2011 devant une atteinte constitutionnelle, cutanée, articulaire, musculaire et respiratoire en association avec une positivité de FAN, anticorps anti-SM, antiURNP et anti PL12.

Au premier plan l'atteinte respiratoire : dyspnée à l'effort, une réduction du MV à la base droite à l'examen clinique, des troubles ventilatoires restrictifs et une DLCO avec DLCO/VA 71%; sur le scanner thoracique prédominance d'opacités (alvéolaires et en verre dépoli) à la périphérie du poumon et aux bases pulmonaires, bronchiolectasies, nodules et kystes, un rayon de miel débutant sous pleural).

Découverte de pneumocystose pulmonaire devant une lymphopénie sévère persistante (bronchoscopie+LBA), traitement par aérosol de Pentacarinat et Wellvone (déficit enG6PD).

Concernant sa maladie systémique traitement initial par bolus de corticoïdes avec relais par corticoïdes per os à 1,2 mg/kg /j, plaquenil 400 mg/j et Méthotrexate 10 mg/m<sup>2</sup>.

Endoxan 1 gr par mois pendant 6 mois (arrêt du Methotrexate) devant la non amélioration significative (atteinte respiratoire inchangée sur le plan clinique et majoration des anomalies sur le deuxième scanner avec des nodules excavés plus étendus et des signes de fibrose) après traitement par corticoïdes à fortes doses.

Après Endoxan amélioration de la composante inflammatoire sur le scanner thoracique mais persistance de la fibrose pulmonaire, EFR +DLCO et test de la marche invariés.

**11h30 - 12h00 MISE AU POINT 1**

- **Les rétractions tendineuses au cours des myopathies inflammatoires. Dr Ana FERREIRO (Paris) et Chantal DESLANDRE (Paris)**  
**[ana.ferreiro@upmc.fr](mailto:ana.ferreiro@upmc.fr) - [chantal.deslandre@cch.aphp.fr](mailto:chantal.deslandre@cch.aphp.fr)**

Les rétractions tendineuses, notamment des mains, sont très fréquemment associées à des myopathies génétiques (typiquement celles dues à des mutations des gènes codant le collagène 6). Nous présentons ici :

- a) des observations suggérant que les rétractions tendineuses peuvent être le signe initial d'une pathologie inflammatoire systémique acquise (dermatomyosite, sarcoïdose);
- b) un groupe de patients jeunes avec un tableau clinique particulier, marqué par l'atteinte rétractile et un déficit de la sécrétion de collagène 6 par les fibroblastes en culture, sans mutation des gènes COL6A1, A2 ou A3, suggérant une origine secondaire. Les liens potentiels entre les maladies inflammatoires, musculaires ou systémiques, et les rétractions tendineuses seront discutés.

12h00 - 13h00 Cocktail déjeunatoire

**13h00 - 15h00 DISCUSSION D'OBSERVATIONS ET D'UNE SERIE DE PATIENTS  
(THEME 2 : myopathies nécrosantes)**

- **Pseudo polymyosite et statines. Agathe MASSEAU (Nantes)**  
[agathe.masseau@chu-nantes.fr](mailto:agathe.masseau@chu-nantes.fr)

Nous rapportons une myopathie nécrosante d'origine toxique chez une patiente sous statines au long cours, déclenchée par une interaction médicamenteuse avec les quinolones. Nous discutons les différentes hypothèses : rhabdomyolyse médicamenteuse ou myopathie nécrosante auto-immune secondaire aux statines.

- **Elle est où ta statine ? Aude RIGOLET et Yves ALLENBACH (Paris)**  
[aude.rigolet@psl.aphp.fr](mailto:aude.rigolet@psl.aphp.fr) - [yves.allenbach@psl.aphp.fr](mailto:yves.allenbach@psl.aphp.fr)

Aude Rigolet rapporte l'observation d'une jeune femme de 30 ans qui consulte pour une faiblesse musculaire très sévère, axiale et proximale des 4 membres, apparue très rapidement en 10 mois, avec élévation des CPK à 6000 U/L. Elle avait déjà présenté à l'adolescence une fatigabilité douloureuse à l'effort avec élévation des CPK à 2200 U/L : la biopsie musculaire de l'époque montrait un phénomène de nécrose/régénération discret sans inflammation ni déficit en dystrophine. Il n'y avait eu aucun suivi au décours et la patiente avait arrêté le sport. A l'arrivée dans le service on note un décollement majeur des omoplates, un déficit proximal à 4/5 aux MS et 3/5 aux MI, et une atteinte des muscles respiratoires. La biopsie musculaire montre une myopathie nécrosante sans inflammation ni surexpression du HLA1.

L'enquête génétique est négative (immunomarquage des protéines membranaires impliquées dans les dystrophies, étude du gène de la calpaïne, de l'alpha dystroglycane, de l'anoctamine 5, mais aussi FSH et maltase acide). Le bilan immunologique est négatif mais il existe une fluorescence cytoplasmique atypique sur cellules Hep-2. Dans le doute entre dystrophie musculaire et myopathie nécrosante auto-immune, un traitement immunosuppresseur d'épreuve par corticoïdes + MTX + IgIV est débuté, qui permet une normalisation des CPK puis une récupération motrice quasi complète en 10 mois.

Le traitement doit être réintensifié 18 mois plus tard en raison d'une rechute à la décroissance des corticoïdes et après l'arrêt des IgIV, avec là encore une réponse

complète. Une seconde réascension des CPK à la diminution des doses nous incite alors à débiter un traitement par rituximab, permettant à 3 mois une stabilité clinique et biologique.

La recherche des AC anti-HMGCR revient finalement positive, confirmant à postériori le diagnostic de myopathie nécrosante auto-immune avec présentation initiale trompeuse « pseudo-dystrophique ».

Puis Yves Allenbach rapporte la première série française de myopathies nécrosantes auto-immunes associées à l'auto-anticorps anti-HMGCoA.

Les myopathies nécrosantes sont définies histologiquement par l'association de fibres musculaires en nécrose et d'autres en régénération, et par l'absence d'inflammation. Cette formule histologique est observée au cours des myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) ou au cours de dystrophies musculaires. Les MNAI peuvent être associées à l'auto-anticorps anti-SRP. Récemment, l'association MNAI et anticorps anti-3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-CoA réductase (HMGCoAR) a été rapportée (A Mammen et coll., Baltimore, USA), en particulier chez des patients traités par statines (75% des cas).

Parmi les sérums de 39 patients (SRP-) présentant une myopathie nécrosante, nous avons pu identifier 15 patients ayant un anticorps anti-HMGCoAR. L'étude des cas a permis de montrer qu'il existait une prédominance féminine (sexe ratio homme/femme : 2/13) et que les patients de tous âges [13-65 ans] pouvaient être atteints y compris en l'absence de prise de statines (seuls 25% des patients avaient reçu des statines). Si la majorité des patients présentaient un déficit musculaire d'installation subaigüe et sévère, certains ne présentaient qu'une élévation isolée des CK. Les CK étaient en moyenne élevées (6578 UI/l). Tous les patients traités ont du recevoir l'association de plusieurs immunosuppresseurs de façon prolongée en raison d'une fréquence importante de rechute.

- **Deux observations de myopathies nécrosantes séronégatives inhabituelles.**  
**Alain MEYER (Strasbourg) : [alain.meyer1@chru-strasbourg.fr](mailto:alain.meyer1@chru-strasbourg.fr)**

Les myopathies nécrosantes à médiation immune sont un sous groupe de myopathies inflammatoires qui a été identifié assez récemment.

Nous rapportons les observations d'un homme de 69 ans et d'une femme de 20 ans qui ont présenté une myopathie nécrosante accompagnée de signes extra-musculaires sévères et inhabituels : une glomérulonéphrite extra capillaire pauci-immune dans le premier cas et une polyarthrite érosive dans le second cas. Chez ces deux patients, l'évolution de la myopathie a été rapidement satisfaisante alors que les atteintes extra-musculaires ont été mal contrôlées par les traitements conventionnels. Les deux patients n'avaient pas d'anti-SRP. Dans le premier cas un anticorps anti-Ku a été identifié. Dans le second cas, un anti-PL7 et des anti-CCP ont été mis en évidence.

Ces observations suggèrent que les myopathies nécrosantes sont cliniquement et sérologiquement hétérogènes et que les anticorps associés pourraient prédire le phénotype et le pronostic de ces affections..

**- Myopathies nécrosantes, caractéristiques histologiques et réponse Th1.**

**Werner STENZEL (Berlin) : [werner.stenzel@charite.de](mailto:werner.stenzel@charite.de)**

Les myopathies nécrosantes autoimmunes (MNAI) font parti du groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques. Bien qu'elles soient hétérogènes, quelques auto-anticorps caractéristiques ont été identifiés récemment comme les anticorps anti-SRP et anti-HMGCoAR.

Nous avons analysé les muscles de 16 patients atteints de MNAI démontrant des taux élevés de TNF  $\alpha$ , IL-12 et STAT1.



**15h00 - 15h30 MISE AU POINT 2**

- **Le spectre des myopathies nécrosantes : des formes héréditaires aux formes acquises. Dr. Emmanuelle SALORT (Marseille)**  
**[emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr](mailto:emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr)**

Les myopathies nécrosantes autoimmunes (MNAI) est un sous groupe de myopathies inflammatoires idiopathiques (MI). Son individualisation en tant que telle est relativement récente et a été favorisée par l'évolution des classifications des MI. Elles sont définies par une formule histologique commune combinant des lésions de nécrose régénération sans inflammation ou surexpression de l'HLA de classe I. Ces anomalies histologiques ne sont pas spécifiques et peuvent être également rencontrées dans les dystrophies musculaires et les myopathies toxiques. Ceci rend difficile le diagnostic de cette entité, d'autant que les MNAI regroupent plusieurs entités cliniques : les MNAI associées aux anticorps anti-SRP, les MNAI liées à la prise de statines, les myopathies nécrosantes paranéoplasiques et un groupe de MNAI sans profil sérologique défini. Il est important de faire ce diagnostic du fait des implications thérapeutiques pour le patient.

**15h30 - 16h30 DISCUSSION D'OBSERVATIONS (THEME 3 : granulomatoses et calcinoses)**

- **Anticorps anti-mitochondrie et myopathie. Jérôme AUTHIER (Créteil)**  
**[authier@u-pec.fr](mailto:authier@u-pec.fr)**

Une femme de 71 ans est adressée pour un déficit moteur proximal des 4 membres et axial, d'aggravation progressive depuis 7-8 ans, avec CK normales. Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-mitochondries. EMG et IRM musculaire sont en faveur d'une myopathie chronique. La biopsie musculaire montre une myosite granulomateuse. Evolution favorable sous méthotrexate p.o. Diagnostic retenu : Myosite granulomateuse avec anticorps anti-mitochondries (Maeda et al, Brain. 2012;135:1767-77).

- **Image de l'année : une hypercalcémie qui fixe (5 min.). Aude RIGOLET (Paris)**  
**[aude.rigolet@psl.aphp.fr](mailto:aude.rigolet@psl.aphp.fr)**

Une femme de 71, parfaitement autonome, présente depuis 6 mois une asthénie et amaigrissement progressif de 9 Kg, révélateurs d'une hypercalcémie à 3.9 mmol/L. L'examen physique montre une discrète amyotrophie des muscles proximaux des 4 membres avec petit déficit à 4/5. Les CPK sont normales. Il existe une insuffisance rénale aiguë à 250 µmol/L sans anomalie du sédiment urinaire, une CRP à 21 mg/L, une discrète lymphopénie et une élévation de l'ECA à plus de 2 fois la normale. La PTH, PTH rp et le reste de la biologie standard sont normaux, de même que la scintigraphie osseuse. Le TEP scanner révèle une hyperfixation musculaire diffuse et intense (figure 1).

La biopsie du muscle deltoïde confirme la présence d'une granulomatose musculaire avec présence de cellules géantes multinucléées (figure 2), confirmant le diagnostic de sarcoidose, et associée à une atteinte parenchymateuse pulmonaire typique au scanner thoracique. La récupération motrice a été complète 3 semaines après le début d'un traitement immunosuppresseur par corticoïdes 1 mg/Kg et MTX.

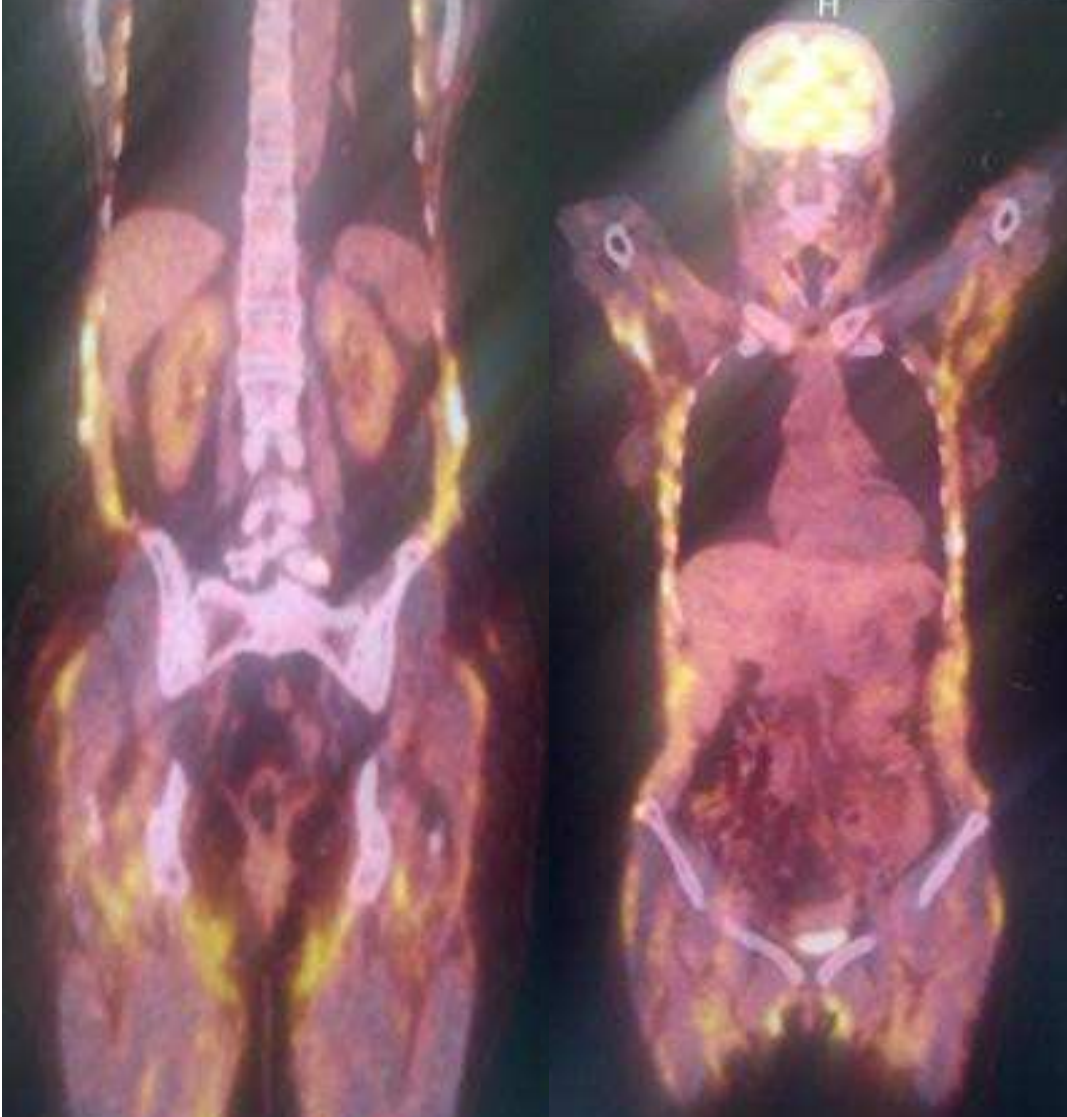


Figure 1

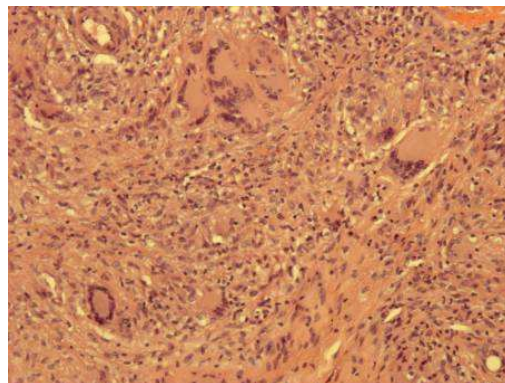
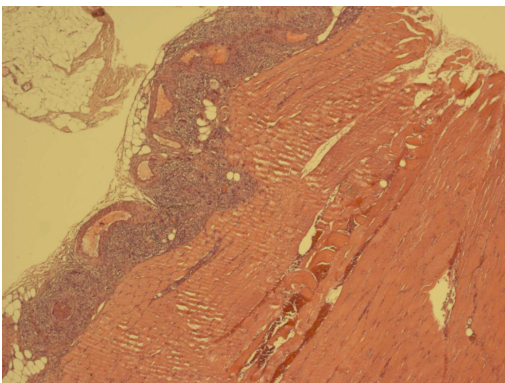


Figure 2

- **Une calcinose rebelle (10 min.). Divi CORNEC (Brest)**

**[divi.cornec@chu-brest.fr](mailto:divi.cornec@chu-brest.fr)**

Nous rapportons le cas d'un patient de 47 ans, suivi depuis fin 2009 pour une calcinose digitale et musculaire sévère. Le bilan étiologique n'a pas permis de poser de diagnostic précis de maladie de système sous-jacente, une corticothérapie est débutée en 2010 du fait des douleurs.

A visée d'épargne cortisonique (corticodépendance à 20 mg/j), il reçoit successivement 6 mois d'immunoglobulines intra-veineuses mensuelles, 3 mois d'azathioprine puis 1 perfusion de rituximab sans efficacité. Il fait alors de multiples complications infectieuses sévères qui contre-indiquent tout traitement immunosuppresseur. Deux ans plus tard, la posologie de prednisone ne peut pas être diminuée en dessous de 20 mg/j, malgré de multiples effets secondaires graves (prise de 20 kg, fracture du col fémoral non opérable, ostéonécrose de la tête humérale, hypogammaglobulinémie à 2 g/l...)

- **Une dermatomyosite avec calcinose (10 min.). Laura MOYAL (Paris)**

**[lauramoyal@yahoo.fr](mailto:lauramoyal@yahoo.fr)**

Mme T., 62 ans, présente une dermatomyosite initialement très sévère, responsable d'un état de grabatisation profond.

Alors que l'on observe une amélioration indiscutable, bien que lente, de son état global sous traitement et que sa sortie de centre de rééducation devient enfin possible, des "masses" sous-cutanées calcifiées à l'imagerie apparaissent...

**16h30 - 17h00 MISE AU POINT 3**

- **Prise en charge des calcifications sous cutanées. Pr. Boris BIENVENU (Caen)**  
**[bienvenu-b@chu-caen.fr](mailto:bienvenu-b@chu-caen.fr)**

Les calcifications sous-cutanées constituent un groupe hétérogène d'affections du tissu conjonctif. Elles peuvent certes s'associer à des anomalies du métabolisme phosphocalcique (calcinoses métastatiques, tumorales, calciphylaxie). Quand ce métabolisme est normal, on les observe principalement au cours de certaines connectivites (dermatomyosite et sclérodermie systémique).

Elles peuvent être responsables de douleurs, d'impotence fonctionnelle majeure, favoriser des troubles trophiques se compliquant d'infection. Sans que leur physiopathologie soit bien connue et indépendamment de leur cause, leur prise en charge est rendue complexe par la grande variabilité interindividuelle de réponse aux traitements et le manque d'études contrôlées. Dans les formes localisées, l'excision chirurgicale est souvent efficace.

Les formes disséminées ou étendues requièrent un traitement systémique (les plus étudiés sont : diltiazem, minocycline, colchicine, warfarine, etc.) dont les effets sont souvent retardés et difficiles à évaluer. De nouvelles procédures telle que la lithotripsie extracorporelle, le laser CO<sub>2</sub>, et de nouveaux agents comme le thiosulfate de sodium ont été étudiés récemment mais doivent être mieux évalués pour s'intégrer dans les stratégies thérapeutiques. Leur établissement repose sur des équipes pluridisciplinaires utilisant des combinaisons de procédures et de traitements.



4<sup>ème</sup> Edition  
Journée Interdisciplinaire du  
Muscle Inflammatoire

**17h00 CONCLUSION**

Nous tenons à remercier chaleureusement l'ensemble des participants à cette journée et tout particulièrement les intervenants pour l'intérêt extraordinaire de leur présentation. Rendez vous donc à l'année prochaine...